Canada Communicable Disease Report ♦ Relevé des maladies transmissibles au Canada

# CCDR·RMTC

1 March 2002 • Volume 28 • Number 5

le 1er mars 2002 • Volume 28 • Numéro 5

ISSN 1188-4169

**Contained in this issue:**


- The use of the Internet to inform young international travellers of contact with a case of meningococcal meningitis ..... 37
- Smallpox eradication: destruction of variola virus stocks ..... 40


**Contenu du présent numéro :**


- Utilisation de l'Internet pour aviser les jeunes voyageurs internationaux de leur exposition à un cas de méningite à méningocoque ..... 37
- Éradication de la variole : destruction des stocks de virus variolique ..... 40


## THE USE OF THE INTERNET TO INFORM YOUNG INTERNATIONAL TRAVELLERS OF CONTACT WITH A CASE OF MENINGOCOCCAL MENINGITIS

### Background

A female, 19 years of age, from the United Kindom (U.K.) was admitted to hospital in Vancouver, British Columbia (B.C.), on 10 July, 2001 with a history of vomiting and drowsiness. A lumbar puncture performed on 11 July, showed intracellular gram-negative diplococci. A presumptive diagnosis of meningococcal meningitis was made and subsequently confirmed by polymerase chain reaction (PCR) on 12 July. It was later identified as serogroup B; therefore it was not preventable by the vaccines that are currently available, and was unrelated to an outbreak which was occurring at that time in Abbottsford, B.C.

*Neisseria meningitidis* is transmitted by direct contact with saliva and respiratory droplets from the nose and throat of infected persons. Up to 30% of teenagers and 10% of adults carry meningococci in the upper respiratory tract at any point in time[1]. Most cases of meningococcal meningitis are sporadic, and occur without a history of contact with a known case.

The primary means for prevention of sporadic meningococcal disease is antimicrobial chemoprophylaxis of close contacts of infected persons to eliminate nasopharyngeal carriage. Close contacts are at 500 to 800 times the risk of the general population of invasive disease[2], and include household members or anyone directly exposed to the patients oral secretions (e.g., through kissing; or sharing food, eating utensils, drink cans, water bottles, cigarettes or lipstick).

Chemoprophylaxis should be administered to close contacts with exposure to the case while the case was infectious (i.e., during the 7 days before the onset of symptoms and up to 24 hours following the start of the appropriate antibiotic). Because the rate of secondary infection of close contacts is highest during the first few days after onset of disease in the index patient, chemoprophylaxis should be administered as soon as possible, ideally within 24 hours after identification of the index case[3]. The risk of a serious outcome can be reduced by informing close contacts about the symptoms and signs of meningococcal disease, so they are more likely to seek medical attention early[4].

## UTILISATION DE L'INTERNET POUR AVISER LES JEUNES VOYAGEURS INTERNATIONAUX DE LEUR EXPOSITION À UN CAS DE MÉNINGITE À MÉNINGOCOQUE

### Renseignements généraux

Une jeune femme de 19 ans du Royaume-Uni (R.-U.) a été hospitalisée à Vancouver, Colombie-Britannique (C.-B.), le 10 juillet 2001 pour des vomissements et une somnolence. Une ponction lombaire a été effectuée le 11 juillet et a révélé la présence de diplocoques intracellulaires Gram négatif. Un diagnostic de présomption de méningite à méningocoque a été établi puis confirmé par une amplification par la polymérase (PCR) le 12 juillet. On a plus tard établi que le méningocoque appartenait au sérogroupe B; l'infection ne pouvait donc pas être prévenue par les vaccins actuellement disponibles et n'était pas liée à une éclosion sévissant au même moment à Abbottsford (C.-B.).

*Neisseria meningitidis* est transmis par contact direct avec la salive et les gouttelettes respiratoires provenant du nez et de la gorge de personnes infectées. Jusqu'à 30 % des adolescents et 10 % des adultes sont porteurs à un moment ou un autre du méningocoque dans leurs voies aériennes supérieures[1]. La plupart des cas de méningite à méningocoque sont sporadiques et surviennent sans qu'il y ait eu de contact avec un cas connu.

Le principal moyen de prévenir une méningococcie sporadique consiste à administrer des antimicrobiens à titre prophylactique aux contacts étroits des personnes infectées afin d'éliminer le portage nasopharyngé. Le risque de contracter une maladie invasive est 500 à 800 fois plus élevé chez les contacts étroits que dans l'ensemble de la population[2]; les contacts étroits englobent les membres du ménage ou toute personne directement exposée aux sécrétions orales des patients (p. ex., par un baiser ou le partage d'aliments, d'ustensiles, de canettes de boisson ou de bouteilles d'eau, de cigarettes ou de rouge à lèvres).

La chimioprophylaxie devrait être administrée aux contacts étroits qui ont été exposés aux cas pendant que celui-ci était contagieux (c.-à-d., durant les 7 jours précédant l'apparition des symptômes et jusqu'à 24 heures après le début de l'antibiothérapie). Comme le taux d'infection secondaire des contacts étroits est le plus élevé durant les premiers jours qui suivent l'apparition de la maladie chez le patient index, le traitement chimioprophylactique devrait être administré le plus tôt possible, idéalement dans les 24 heures qui suivent l'identification du cas index[3]. Il est possible de réduire le risque de complications graves en informant les contacts étroits des symptômes et des signes de méningococcie, de façon qu'ils puissent consulter tôt un médecin[4].

## Methods

History obtained from friends of the case, revealed that she had been staying at Hostelling International-Vancouver, Jericho Beach (a 282-bed hostel) during her infectious period. The hostel has dormitory-style sleeping arrangements, shared bathrooms and one shared kitchen with shared utensils. Sharing of cigarettes and drinks was reportedly a frequent occurrence at the hostel. Active and passive smoking have been found to be associated with meningococcal disease and carriage[1,3]. Clusters of meningococcal disease have been reported in university students living in similar circumstances (i.e. the same residence)[4].

The youth hostel was, therefore, considered a 'household' and chemoprophylaxis was recommended for all staff and residents who stayed at the hostel during the week before the patient was admitted to hospital. Up to 80 new residents stay at the hostel each day, so potentially 750 persons needed to be informed about chemoprophylaxis and signs and symptoms of meningococcal disease.

Rifampin taken twice a day for 2 days is usually recommended for meningococcal disease prophylaxis in B.C. However to ensure compliance in this mobile young population, persons ≥ 18 years of age, were offered a single dose of ciprofloxacin; which has been shown to be 90% effective in eradicating nasal carriage[5]. Rifampin was offered to those < 18 years of age and intramuscular ceftriaxone was recommended for those who were pregnant.

Posters were developed by Vancouver/Richmond Health Board (VRHB) informing residents about the meningitis case, recommending prophylactic antibiotics and announcing a clinic at the hostel offering antibiotics the next morning. These were e-mailed to the hostel and posted on dormitory doors on the evening of 11 July. The meningococcal disease 'Health File' from the B.C. Ministry of Health web site was printed and photocopied by the hostel for distribution to the residents.

Communicable disease control staff from VRHB offered antibiotics to residents and staff at the Jericho Beach hostel on subsequent occasions, as well as at the Vancouver Downtown hostel, since residents moved between the hostels and shared social activities. On 12 July a press release was developed with the assistance of the B.C. Centre for Disease Control, and sent to media outlets, all B.C. youth hostels, B.C. medical health officers and provincial epidemiologists throughout Canada. Local emergency rooms were notified of clinics over the weekend. News reports aired on radio and television on 12 July and articles appeared in the local and national newspapers the following day.

The greatest challenge was how to notify contacts who had left the hostel and were travelling. The young international traveller may not listen to radio or television, or read newspapers. They may also travel throughout the province, to other provinces or other countries.

E-mail addresses of residents who were no longer at the hostel were obtained, where available, from present residents and contact was made by health board staff or other hostel residents made direct e-mail contact with friends informing them of the situation. Coyotenet provides Internet computers servicing the Canadian Hostelling International, Backpackers and other locations on the west coast of the U.S. Sixty-five terminals in its hostel net-

## Méthodologie

Les renseignements recueillis auprès d'amis du cas ont révélé que cette personne avait séjourné au Hostelling International-Vancouver, Jericho Beach (une auberge de jeunesse de 282 lits), durant la période où elle était contagieuse. Les jeunes étaient logés dans des chambres style dortoir, les salles de bain et une cuisine étaient communes, et ils partageaient les ustensiles. Apparemment, le partage de cigarettes et de boissons était monnaie courante à l'auberge. Il a été établi que le tabagisme actif et passif est associé à la méningococcie et au portage du méningocoque[1,3]. Des grappes de cas d'infection à méningocoque ont été signalées dans la population universitaire dont les conditions d'hébergement étaient similaires (c.-à-d., qui vivaient dans la même résidence)[4].

L'auberge de jeunesse était donc considérée comme un «ménage» et un traitement chimioprophylactique a été recommandé pour tout le personnel et les résidents qui avaient séjourné à l'auberge durant la semaine précédant l'hospitalisation de la patiente. Jusqu'à 80 nouveaux résidents étaient hébergés chaque jour; autrement dit, peut être 750 personnes devaient être informées des mesures de prévention et des signes et symptômes de méningococcie.

On recommande habituellement de prendre de la rifampicine deux fois par jour pendant 2 jours comme mesure de prévention de la méningococcie en C.-B. Pour s'assurer que les membres de cette jeune population mobile, formée de personnes de ≥ 18 ans, suivent le traitement, on leur a offert une seule dose de ciprofloxacine, traitement qui, d'après les études, élimine le portage nasal dans 90 % des cas[5]. De la rifampicine a été offerte aux jeunes de < 18 ans et de la ceftriaxone par voie intramusculaire a été recommandée pour les jeunes femmes enceintes.

Le conseil de santé de Vancouver/Richmond (VRHB) a produit des affiches pour informer les résidents de l'existence d'un cas de méningite, recommander la prise d'antibiotiques à titre prophylactique et annoncer la tenue d'une séance d'administration d'antibiotiques le lendemain matin à l'auberge. Ces informations ont été transmises par courrier électronique à l'auberge et affichées sur les portes des dortoirs le 11 juillet au soir. Le «Health File» sur la méningococcie tiré du site Web du ministère de la Santé de la C.-B. a été imprimé et photocopié par l'auberge pour être distribué aux résidents.

L'équipe de prévention des maladies transmissibles du VRHB a offert des antibiotiques aux résidents et au personnel de l'auberge de jeunesse Jericho Beach à des occasions ultérieures, de même qu'à ceux de l'auberge du centre-ville de Vancouver, vu que les résidents passaient d'un auberge à l'autre et participaient à des activités sociales communes. Le 12 juillet, un communiqué de presse a été rédigé avec l'aide du B.C. Centre for Disease Control et envoyé aux médias, à toutes les auberges de jeunesse de la C.-B., aux médecins hygiénistes de la province et aux épidémiologistes provinciaux dans tout le Canada. Les services d'urgence locaux ont été avisés des séances d'antibiothérapie au cours de la fin de semaine. Des reportages ont été diffusés à la radio et à la télévision le 12 juillet et des articles sont parus dans les journaux locaux et nationaux le lendemain.

Le plus grand défi consistait à aviser les contacts qui avaient quitté l'auberge et poursuivaient leur voyage. Le jeune voyageur international peut ne pas écouter la radio ou la télévision, ni lire les journaux. Il peut également parcourir toute la province et se rendre dans d'autres provinces ou d'autres pays.

Lorsque c'était possible, on a obtenu l'adresse électronique des résidents qui ne séjournaient plus à l'auberge, en s'informant auprès des résidents actuels, et le personnel du conseil de santé ou d'autres résidents de l'auberge ont communiqué directement par courrier électronique avec leurs amis pour les aviser de la situation. Coyotenet offre des services d'Internet à Canadian Hostelling International, à Backpackers et à d'autres endroits sur la côte ouest des États-Unis. Soixante-cinq terminaux dans

work were updated to display a health warning on the off-line screen saver. As part of the program all the terminals were changed to log into a default web site displaying the health warning when the kiosks were used.

## Results

All 26 staff and three volunteers of the hostel who may have had close contact with the case received chemoprophylaxis. Over 100 hostel residents are known to have received prophylactic antibiotics. However, it is not known how many persons sought medical advice and received antibiotic prophylaxis through private physicians or emergency rooms within B.C., or sought treatment outside B.C.

Several hundred calls regarding meningitis were received by VRHB staff and by staff at the hostel itself. A number of contacts were made via e-mail; one close contact, who had spent considerable time with the case, e-mailed the health board from England 2 days after the case was diagnosed. In the 7 days that it was online, the health warning web page had over 15,000 hits; it is not known how many more people may have seen the screen saver.

No further cases of meningococcal meningitis were identified or reported to VRHB.

## Discussion

All opportunities to disseminate information about signs and symptoms of meningococcal disease to contacts should be employed [1]. An outbreak of syphilis was linked to an Internet chat room[2]; however, there was little evidence in the literature that the Internet was used to trace or inform contacts. Collaboration and co-operation between the B.C. Centre for Disease Control, the Health Board, the media and Hostelling International enabled the rapid and widespread dissemination of information. Using the Internet as a vehicle for health message dissemination may allow public health officials to reach young travellers more effectively than traditional media outlets.


## Ackowledgements

The authors would like to thank the assistance and co-operation of Hostelling International – Canada – British Columbia Region and the staff of HI-Vancouver Jericho Beach Hostel; Coyotenet; Dr. John Blatherwick and the Vancouver/Richmond Health Board staff.


## References


1. Caugant DA, Hoiby EA, Magnus P et al. *Asymptomatic carriage of* ***Neisseria meningitidis*** *in a randomly sampled population.* J Clin Microbiology 1994;32:323-30.
2. Meningococcal Disease Surveillance Group. *Meningococcal disease. Secondary attack rate and chemoprophylaxis in the United States, 1974.* JAMA 1976;235:261-65.
3. CDC. *Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR 2000;49(RR07):1-10.
4. *Clusters of meningococcal disease in university students.* CDR Weekly 1997;7:393, 396.


son reseau d'auberges ont été mis à jour pour afficher un avertissement sur l'économiseur d'écran hors ligne. Dans le cadre de ce programme, tous les terminaux ont été modifiés de façon à se connecter par défaut à un site Web affichant l'avertissement lorsque les postes de consultation étaient utilisés.

## Résultats

Les 26 employés et les trois bénévoles de l'auberge qui peuvent avoir eu des contacts étroits avec le cas ont reçu le traitement chimioprophylactique. Plus de 100 résidents de l'auberge ont été soumis à une antibiothérapie prophylactique. Toutefois, on ne sait pas combien de personnes ont consulté un médecin et se sont fait prescrire des antibiotiques par des médecins en cabinet privé ou dans les salles d'urgence de la C.-B. ou se sont fait traiter à l'extérieur de la province.

Le personnel du VRHB et les employés de l'auberge ont reçu plusieurs centaines d'appels concernant la méningite. Un certain nombre de personnes ont pu être jointes par courrier électronique; un contact étroit, qui avait passé beaucoup de temps avec le cas, a envoyé un message électronique au conseil de santé en provenance d'Angleterre 2 jours après que le cas eut été diagnostiqué. Durant les 7 jours où l'avertissement a été diffusé en ligne, 15 000 demandes d'accès à la page Web ont été enregistrées, mais on ne sait pas combien de personnes de plus peuvent avoir vu l'économiseur d'écran.

Aucun autre cas de méningite à méningocoque n'a été recensé ou signalé au VRHB.

## Analyse

Toutes les possibilités de diffusion aux contacts de renseignements sur les signes et symptômes de la méningococcie devraient être exploitées[1]. Les liens entre les victimes d'une éclosion de syphilis ont pu être établis par le biais d'un groupe de discussion sur Internet[2]; la littérature rapporte cependant peu de cas où l'Internet a été utilisé pour retracer ou aviser les contacts. La collaboration et la coopération entre le B.-C. Centre for Disease Control, le conseil de santé, les médias et Hostelling International ont permis de diffuser l'information rapidement et sur une grande échelle. L'utilisation de l'Internet par les autorités sanitaires comme véhicule pour la diffusion de messages relatifs à la santé aux jeunes voyageurs peut être plus efficace que le recours aux médias habituels.


## Remerciements

Les auteurs aimeraient remercier Hostelling International – Canada – Région de la Colombie-Britannique et le personnel du HI-Vancouver, Jericho Beach Hostel de leur aide et de leur coopération; Coyotenet; ainsi que le Dr John Blatherwick et le personnel du Vancouver/Richmond Health Board.


## Références


1. Caugant DA, Hoiby EA, Magnus P et coll. *Asymptomatic carriage of* ***Neisseria meningitidis*** *in a randomly sampled population.* J Clin Microbiology 1994;32:323-30.
2. Meningococcal Disease Surveillance Group. *Meningococcal disease. Secondary attack rate and chemoprophylaxis in the United States, 1974.* JAMA 1976;235:261-65.
3. CDC. *Prevention and control of meningococcal disease. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP).* MMWR 2000;49(RR07):1-10.
4. *Clusters of meningococcal disease in university students.* CDR Weekly 1997;7:393, 396.

5. Stanwell-Smith RE, Stuart JM, Hughes AO et al. *Smoking, the environment and meningococcal disease: a case control study.* Epidemiol Infect 1994;112:315-28.

6. Cuevas LE, Kazembe P, Mughogho GK et al. *Eradication of nasopharyngeal carriage of* ***Neisseria meningitidis*** *in children and adults in rural Africa: a comparison of ciprofloxacin and rifampin.* J Infect Dis 1995;171:728-31.

7. *Prophylaxis for holiday contacts of single cases of meningococcal disease.* CDR Weekly 1998;8:307.

8. Klausner JD, Wolf W, Fischer-Ponce L et al. *Tracing a syphilis outbreak through cyberspace.* JAMA 2000;26:284:447-49.

**Source:** *JA Buxton, MBBS, MHSc; MS Smythe, RN, BSN; JR Salzman, MD, DTM&H, Communicable Disease Control, Vancouver/ Richmond Health Board, Vancouver, British Columbia.*

## INTERNATIONAL NOTE

## SMALLPOX ERADICATION: DESTRUCTION OF VARIOLA VIRUS STOCKS

In May 1999, the Fifty-second World Health Assembly by resolution WHA52.10 authorized temporary retention up to not later than 2002 of the existing stocks of variola virus at the two current locations* for the purpose of further international research. The resolution requested the Director-General of the World Health Organization (WHO) to appoint a new group of experts which would establish what research, if any, must be carried out in order to reach global consensus on the timing for the destruction of existing variola virus stocks.

The WHO Advisory Committee on Variola Virus Research – composed of 16 members from all WHO regions and advised by some 10 scientific academic experts from such areas as public health, fundamental applied research and regulatory agencies – was subsequently established and has met three times. Reports from the first two meetings have already been submitted to the World Health Assembly†. This article provides a report of the third meeting (Geneva, 3 and 4 December 2001).

### Third meeting of the WHO Advisory Committee on Variola Virus Research

The Committee agreed that, despite the considerable progress that had been made in investigating variola virus, significant components of this research, most notably the refinement and use of an animal model developed in 2001 and the development of antiviral drugs, were unlikely to be completed by the end of 2002. Further, during extensive discussion about the potential availability of an animal model, additional research was identified that would necessitate access to live variola virus stocks after the expected 2002 destruction date.

The Committee's main recommendation, therefore, was that serious consideration should be given to further extending the deadline for the destruction of variola virus in order to allow essential research to be completed. Furthermore, this additional research with live variola virus should continue to be carefully monitored

* Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, Georgia, United States, and the Russian State Centre for Research on Virology and Biotechnology, Koltsovo, Novosibirsk Region, Russian Federation.

† See the WHO Weekly Epidemiological Record, No. 6, 2000, pp. 45-48 and No. 19, 2001, pp. 142-45.

5. Stanwell-Smith RE, Stuart JM, Hughes AO et coll. *Smoking, the environment and meningococcal disease: a case control study.* Epidemiol Infect 1994;112:315-28.

6. Cuevas LE, Kazembe P, Mughogho GK et coll. *Eradication of nasopharyngeal carriage of* ***Neisseria meningitidis*** *in children and adults in rural Africa: a comparison of ciprofloxacin and rifampin.* J Infect Dis 1995;171:728-31.

7. *Prophylaxis for holiday contacts of single cases of meningococcal disease.* CDR Weekly 1998;8:307.

8. Klausner JD, Wolf W, Fischer-Ponce L et coll. *Tracing a syphilis outbreak through cyberspace.* JAMA 2000;26:284:447-49.

**Source :** *JA Buxton, MBBS, MHSc; MS Smythe, IA, BSN; Dr JR Salzman, DTM&H, Communicable Disease Control, Vancouver/Richmond Health Board, Vancouver (Colombie-Britannique).*

## NOTE INTERNATIONALE

## ÉRADICATION DE LA VARIOLE : DESTRUCTION DES STOCKS DE VIRUS VARIOLIQUE

En mai 1999, la Cinquante-deuxième Assemblée mondiale de la Santé a autorisé, par la résolution WHA52.10, le maintien temporaire, jusqu'en 2002 au plus tard, des stocks existants de virus variolique dans les deux sites actuels*, aux fins de la poursuite des travaux de recherche internationaux. La résolution a prié également le Directeur général de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) de nommer un nouveau groupe d'experts qui décidera des recherches qui doivent être effectuées, le cas échéant, pour arriver à un consensus mondial sur la date de la destruction des stocks existants de virus variolique.

Le Comité consultatif OMS de la recherche sur le virus variolique, composé de 16 membres de toutes les régions de l'OMS et conseillé par une dizaine de spécialistes scientifiques de domaines tels que la santé publique, la recherche fondamentale appliquée ou les organismes de réglementation, a ensuite été créé et s'est réuni trois fois. Les rapports de ses deux premières réunions ont déjà été soumis à l'Assemblée mondiale de la Santé†. Le présent article contient le rapport de la troisième réunion (Genève, 3 et 4 décembre 2001).

### Troisième réunion du Comité consultatif OMS de la recherche sur le virus variolique

Le Comité a décidé que, malgré les progrès considérables de la recherche sur le virus variolique, des éléments importants de ces travaux, et notamment l'amélioration et l'utilisation d'un modèle animal mis au point en 2001 et le développement d'antiviraux, avaient peu de chances d'être achevés avant la fin 2002. En outre, au cours du vaste débat qui a eu lieu sur l'existence potentielle d'un modèle animal, l'opportunité de recherches supplémentaires nécessitant l'accès au virus variolique vivant après la date prévue de destruction des stocks en 2002 a été avancée.

La principale recommandation du Comité a donc été qu'il fallait envisager sérieusement de repousser la date prévue pour la destruction des stocks de virus variolique afin de permettre l'achèvement de l'essentiel des recherches. En outre, ces recherches supplémentaires sur le virus variolique vivant devraient continuer d'être suivies de près et passées en revue sous les aus-

* Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (Georgie), Etats-Unis, et Centre de recherche de l'Etat sur la virologie et la biotechnologie, Koltsovo, région de Novossibirsk, Fédération de la Russie.

† Voir le Relevé épidémiologique hebdomadaire de l'OMS, n° 6, 2000, pp. 45-48 et n° 19, 2001, pp. 142-45.

and reviewed under the auspices of WHO, and steps should be taken to ensure that all approved research would remain outcome-focused and time-limited and periodically reviewed.

### Review of variola virus strains in the two repositories

The Centers for Disease Control and Prevention held 451 viral isolates obtained from different continents and countries when smallpox was endemic. The current review and the studies reported at the meeting concentrated on some 50 isolates in the Russian collection that were not present in the American collection.

From these isolates, 23 strains from scab material and previously lyophilized samples were viable in tissue culture. Isolation of deoxyribonucleic acid (DNA) from these strains is continuing; already, two genomes have been completely cloned and at least five others will be cloned by the end of 2002. The Committee agreed that before the end of 2002 further consideration should be given to the necessity of holding the wide range of isolates currently available in the two repositories.

### Nucleic acid-based diagnostics

Several methods have been devised recently for very sensitive detection of variola virus DNA and to distinguish this DNA from that of other orthopoxviruses, the most promising being analysis by polymerase chain reaction (PCR) of restriction fragment length polymorphisms, multiplex PCR and real-time PCR with fluorigenic probes. Some of these tests have been used in the definitive diagnosis of a recent laboratory-acquired infection with a non-variola orthopoxvirus.

The results obtained indicate that single-gene restriction fragment length polymorphisms and multiplex PCR detection methods are useful for detecting variola virus in clinical samples. The Committee noted that, although the real-time PCR test has greater sensitivity and can therefore detect infection at an earlier stage, it requires the use of expensive equipment and, so far, cannot consistently distinguish between species of orthopoxviruses. An extended PCR test for restriction fragment length polymorphisms has proved useful in defining the origin of an isolate, but may require prior tissue-culture passage of clinical samples.

The Committee recognized the significant progress made in the area of molecular diagnosis but agreed that there was still scope for improving the sensitivity of the tests available. For example, it would be useful to know how early infection with variola virus might be detected at the prodromal stage. An ultimate goal might be the development of relatively cheap hand-held equipment for the detection of variola virus DNA and diagnosis of infection.

To further this important area of work, the Committee encouraged investigators to share diagnostic reagents, essential primer sequences for PCR assays and protocols where appropriate. This cooperation would be particularly useful for enhancing capabilities in different countries for the rapid and reliable detection and diagnosis of variola virus infections.

### Sequence analysis of variola virus DNA

The Committee was informed that the complete genomes of an additional seven isolates of variola virus had been sequenced.

pices de l'OMS, et des mesures devraient être prises pour faire en sorte que toutes les recherches approuvées restent axées sur les résultats et limitées dans le temps et soient périodiquement réexaminées.

### Examen des souches de virus variolique dans les deux conservatoires

Les Centers for Disease Control and Prevention détenaient 451 isolements viraux obtenus sur différents continents et dans divers pays lorsque la variole était endémique. L'examen actuel et les études dont il a été rendu compte à la réunion se sont concentrés sur une cinquantaine d'isolements de la collection russe qui ne figuraient pas dans la collection américaine.

Sur ces isolements, 23 souches provenant de prélèvements effectués au niveau des croûtes cicatricielles et des échantillons lyophilisés étaient viables en culture tissulaire. L'isolement de l'acide désoxyribonucléique (ADN) à partir de ces souches se poursuit; deux génomes ont déjà été entièrement clonés et au moins cinq autres le seront d'ici fin 2002. Le Comité a décidé qu'avant cette date il faudrait envisager la nécessité de conserver toute la gamme des isolements actuellement disponibles dans les deux conservatoires.

### Diagnostic reposant sur l'étude de l'ADN

Plusieurs méthodes ont été mises au point récemment qui permettent une détection très sensible de l'ADN du virus variolique et permettent également de distinguer cet ADN de celui des autres orthopoxvirus, la plus prometteuse étant l'analyse par amplification génique (PCR) du polymorphisme de la longueur des fragments de restriction, la PCR multiplex et la PCR en temps réel au moyen de sondes fluorogéniques. Certains de ces tests ont été utilisés pour le diagnostic de certitude d'une infection récente par un orthopoxvirus non variolique contractée au laboratoire.

Les résultats obtenus montrent que l'analyse par amplification monogénique du polymorphisme de la longueur des fragments de restriction et la PCR multiplex sont utiles pour détecter le virus variolique dans les échantillons cliniques. Le Comité a constaté que, si la PCR en temps réel était une méthode plus sensible et pouvait donc déceler l'infection à un stade plus précoce, elle nécessitait le recours à un matériel coûteux et, jusqu'ici, ne permettait pas toujours de distinguer les différentes espèces d'orthopoxvirus. Une PCR étendue à l'analyse du polymorphisme de la longueur des fragments de restriction s'est révélée utile pour définir l'origine d'un isolement, mais pourrait nécessiter le passage préalable en culture tissulaire des échantillons cliniques.

Le Comité a pris acte des progrès importants accomplis dans le domaine du diagnostic moléculaire, mais a estimé qu'il était encore possible d'améliorer la sensibilité des tests disponibles. Par exemple, il serait utile de savoir comment déceler une infection précoce par le virus variolique au stade prodromique. On pourrait par ailleurs viser en dernier ressort la mise au point d'un matériel portatif manuel relativement bon marché pour déceler l'ADN du virus variolique et diagnostiquer l'infection.

Afin de faire progresser ces travaux importants, le Comité a encouragé les chercheurs à mettre en commun les réactifs de diagnostic, les principales amorces utilisées pour les différentes PCR et les protocoles d'étude, le cas échéant. Cette coopération serait particulièrement utile pour renforcer les capacités des différents pays en matière de détection et de diagnostic rapides et fiables de l'infection par le virus variolique.

### Séquençage de l'ADN du virus variolique

Le Comité a été informé que les génomes complets de sept isolements supplémentaires du virus variolique avaient été séquencés, ce qui porte le

bringing the total number of full-length genome sequences to 10 (nine variola major and one variola minor strain). The sequences were highly conserved. To counter the criticism that this result was a consequence of tissue-culture passage, the Committee suggested that further thought be given to sequencing DNA directly from scab material. The known degree of virulence of isolates has not yet been correlated with identified variations in sequences.

The Committee noted that a considerable amount of information on the nucleic acid sequences of variola viruses was now available. After discussion, it was agreed that further sequencing of the more variable genomic termini had priority over the derivation of sequences of additional whole genomes. This would be useful for forensic purposes if there were ever a deliberate release of variola viruses, and reference DNA should be kept for this purpose.

### Serologic assays

Polyclonal and monoclonal antibodies against vaccinia virus have been used in various enzyme-linked immunosorbent assays to evaluate their usefulness in the detection of variola virus antigens. Polyclonal antibodies detected all viral strains more readily than the monoclonal antibodies currently available, but, although the methods appear to be relatively sensitive, they do not facilitate the detection of all viral isolates. The Committee concluded that a variola virus-specific serologic assay could usefully complement molecular diagnostic techniques, particularly as a second method to detect infection. However, further validation of the available tests was needed.

### Animal models

The Committee was informed of the successful infection of cynomolgus macaques with two different variola virus strains by intravenous, or intravenous plus aerosol, routes. The disease induced shared several pathological features with human smallpox but the course of disease is much faster and the dose of virus needed to cause intravenous infection is particularly high.

Additional studies are needed to improve and validate this animal model, but this would need work extending beyond 2002. The monkey model has the potential to be used as an assay in prophylactic or therapeutic studies with live variola virus and could also provide access to good diagnostic reagents. Other surrogate animal models are being investigated in parallel, in particular the infection of monkeys with monkeypox virus and the infection of rodents with cowpox virus, in order to obtain data that relate more to models using variola virus.

### Drug development

Most studies have focused so far on the efficacy of cidofovir against poxviruses. This compound has demonstrable activity against cowpox in mice and against monkeypox in monkeys. In the United States, cidofovir may be used in emergencies as an investigational new drug to treat significant adverse events following immunization with the current smallpox vaccine, and in the unlikely event of smallpox re-emerging.

*In vitro* screening of other chemical entities has identified > 140 additional compounds with antiviral activity against poxviruses. The finding that some of these compounds have selective activity,

nombre total de séquences génomiques complètes à 10 (neuf souches de variole majeure et une souche de variole mineure). Les séquences ont été très bien conservées. Pour répondre aux critiques arguant que ce résultat était la conséquence d'un passage en culture tissulaire, le Comité a suggéré de réfléchir plus avant au séquençage de l'ADN directement à partir des croûtes. Le degré connu de virulence des isolements n'a pas encore été corrélé avec les variations observées dans les séquences.

Le Comité a constaté qu'un volume considérable d'informations sur les séquences de l'ADN des virus varioliques était désormais disponible. Après discussion, il a été convenu que la poursuite du séquençage des extrémités plus variables du génome primait l'obtention de séquences d'autres génomes entiers. Ce serait utile aux fins d'expertise médico-légale en cas de propagation délibérée des virus varioliques, et il faudrait conserver à cette fin de l'ADN de référence.

### Épreuves sérologiques

Des anticorps monoclonaux et polyclonaux dirigés contre le virus de la vaccine ont été utilisés dans divers titrages immunoenzymatiques afin d'en évaluer l'utilité pour la détection des antigènes varioliques. Les anticorps polyclonaux permettent de déceler toutes les souches virales plus facilement que les anticorps monoclonaux actuellement disponibles, mais, si ces méthodes semblent relativement sensibles, elles ne rendent pas facile la détection de tous les isolements viraux. Le Comité a conclu qu'une épreuve sérologique propre au virus variolique pourrait compléter utilement les techniques de diagnostic moléculaire, en particulier comme seconde méthode de détection. Les tests disponibles doivent néanmoins être plus largement validés.

### Modèles animaux

Le Comité a été informé du succès de l'infection de macaques cynomolgus (macaques de Buffon) au moyen de deux souches différentes de virus variolique injectées par voie intraveineuse, ou par voie intraveineuse et aérosol. La maladie provoquée a en commun plusieurs signes pathologiques avec la variole humaine, mais l'évolution est beaucoup plus rapide et la dose de virus nécessaire pour entraîner l'infection par voie intraveineuse est particulièrement élevée.

Des études supplémentaires sont nécessaires pour améliorer et valider ce modèle animal, mais les travaux devraient s'étendre au-delà de 2002. Ce modèle simien pourrait être utilisé à titre expérimental dans le cadre d'études prophylactiques ou thérapeutiques avec le virus variolique vivant et pourrait également permettre de mettre au point de bons réactifs de diagnostic. Parallèlement, on recherche également d'autres modèles animaux, en particulier en infectant des singes avec le virus de l'orthopoxvirose simienne et des rongeurs avec le virus de la variole bovine, afin d'obtenir des données plus en rapport avec les modèles utilisant le virus variolique.

### Mise au point de médicaments

La plupart des études ont jusqu'ici porté principalement sur l'efficacité du cidofovir contre les poxvirus. Ce composé possède une activité démontrable contre la variole bovine chez la souris et contre l'orthopoxvirose simienne chez le singe. Aux États-Unis, le cidofovir peut être utilisé en situation d'urgence comme nouveau médicament expérimental pour traiter des manifestations postvaccinales indésirables importantes survenant avec l'actuel vaccin antivariolique, et dans l'éventualité improbable d'une réapparition de la variole.

Le dépistage *in vitro* d'autres entités chimiques a permis d'identifier > 140 autres composés ayant une activité antivirale dirigée contre les poxvirus. On a découvert que certains d'entre eux avaient une activité sélective.

inhibiting one or more orthopoxviruses but not necessarily variola virus, supports the premise that access to live variola virus is necessary for the effective screening of additional lead compounds. Most active compounds identified so far target the viral DNA polymerase and it was considered important to identify other viral gene products susceptible to drug intervention.

### Vaccine development

The Committee agreed that the best safeguard against smallpox was vaccination. This strategy had been successfully deployed during the eradication program, but the smallpox vaccine currently available was associated with a significant number of adverse events. This suggested that, although the current vaccine had proved its efficacy and utility, improvements were needed, particularly to facilitate the safe and effective immunization of vulnerable sectors of certain populations (the immunocompromised, the elderly, pregnant women and children with eczema).

The Committee therefore encouraged the delineation of further research into vaccine strategies that might use more attenuated vaccinia virus strains, subunit vaccines or other promising approaches, including DNA vaccines. Results reported at the meeting and in numerous publications on attenuated vaccinia virus recombinants encoding antigens from other pathogens indicate the potential value of these alternative strategies for vaccine development. It was recognized that access to live variola virus would be necessary to assess the efficacy of new, improved smallpox vaccines and, ultimately, to obtain regulatory approval.

### Conclusions and recommendations

The Committee acknowledged that important progress has been made in health-oriented research involving variola virus. However, it concluded that much essential research will not be completed by the end of 2002. The Committee recommended that further goal-oriented research, extending beyond the expected 2002 destruction deadline, could be justified so that the world population could be adequately prepared for the unlikely, but potentially catastrophic, event of a re-emergence of smallpox.

It was further recommended that the current Advisory Committee should continue its role in monitoring and reviewing all research involving live variola virus, and that steps should be taken to ensure that all approved research would remain outcome-focused and time-limited.

### Recommendations of the Director-General

Having noted the report of the Advisory Committee for Variola Virus Research, including the recommendations for research priorities, and its conclusion that the research program will not be completed by the end of 2002, the Director-General recommended that:

- the WHO Advisory Committee on Variola Virus Research should continue to oversee the variola virus research program, and that the research program should be conducted in an open and transparent manner;
- the research program should be completed as quickly as possible, and a proposed new date for destruction should be set when the research accomplishments and outcomes allows consensus to be reached on the timing of destruction of variola virus stocks;

inhibant un ou plusieurs orthopoxvirus, mais pas nécessairement le virus variolique, ce qui vient encore renforcer le postulat selon lequel il faut avoir accès au virus variolique vivant pour pouvoir cibler efficacement d'autres composés chefs de file. La plupart des composés actifs identifiés jusqu'ici visent l'ADN-polymérase virale et l'on considère qu'il est important d'identifier d'autres produits géniques viraux pouvant se prêter à une intervention pharmacologique.

### Mise au point d'un vaccin

Le Comité a décidé que la meilleure protection contre la variole était la vaccination. Cette stratégie a été mise en œuvre avec succès pendant le programme d'éradication, mais un nombre important de réactions indésirables est associé au vaccin antivariolique actuellement disponible. Aussi, si le vaccin actuel a fait la preuve de son efficacité et de son utilité, des améliorations seraient nécessaires, en particulier pour faciliter une vaccination sûre et efficace des groupes vulnérables de la population (les personnes immunodéprimées, les personnes âgées, les femmes enceintes et les enfants souffrant d'eczéma).

Le Comité a donc encouragé la définition de nouvelles recherches sur les stratégies vaccinales susceptibles d'utiliser des souches du virus de la vaccine plus atténuées, des vaccins sous-unités ou autres approches prometteuses, y compris les vaccins à ADN. Les résultats dont il a été rendu compte à la réunion et dans de nombreuses publications sur des virus de la vaccine atténués recombinés codant pour des antigènes d'autres germes pathogènes montrent l'intérêt potentiel de ces autres stratégies pour la mise au point d'un vaccin. Il a été reconnu que l'accès au virus variolique vivant serait nécessaire pour évaluer l'efficacité des nouveaux vaccins améliorés contre la variole et obtenir à terme leur homologation.

### Conclusions et recommandations

Le Comité a reconnu que des progrès importants avaient été faits dans la recherche médicale sur le virus variolique. Toutefois il a conclu que beaucoup de travaux de recherche fondamentale ne seront pas achevés avant fin 2002. Il a donc estimé que de plus amples recherches finalisées, s'étendant au-delà de la date de destruction prévue de 2002, se justifiaient pour que la population mondiale puisse être convenablement préparée dans l'éventualité, improbable mais potentiellement catastrophique, d'une réapparition de la variole.

Il a en outre été recommandé que le Comité consultatif actuel poursuive son travail de surveillance et d'examen de tous les travaux de recherche portant sur le virus variolique vivant et que des mesures soient prises pour faire en sorte que toutes les recherches approuvées restent orientées sur des résultats et limitées dans le temps.

### Recommandations du Directeur général

Ayant pris note du rapport du Comité consultatif de la recherche sur le virus variolique, et notamment des recommandations concernant les priorités de la recherche, et de sa conclusion, à savoir que le programme de recherche ne sera pas achevé avant fin 2002, le Directeur général recommande :

- que le Comité consultatif OMS de la recherche sur le virus variolique continue de contrôler le programme de recherche sur le virus variolique et que le programme de recherche soit exécuté de façon ouverte et transparente;
- que le programme de recherche soit achevé aussi rapidement que possible et qu'une nouvelle date de destruction proposée soit fixée lorsque les réalisations et les résultats de la recherche permettront d'atteindre un consensus sur la date de destruction des stocks de virus variolique;

- regular biosafety inspections of the storage and research facilities should be continued in order to confirm the strict containment of existing stocks and to ensure a safe research environment for work with variola virus;
- depending on progress, a report on the research should be submitted to the Executive Board and World Health Assembly in 2 to 3 years time.

**Source**: *WHO Weekly Epidemiological Record, Vol 77, No 5, 2002.*

- que des inspections régulières portant sur la sécurité biologique des installations de stockage et de recherche soient poursuivies afin de confirmer que les stocks existants sont soumis à un confinement strict et d'assurer un environnement sans danger pour les chercheurs travaillant sur le virus de la variole;
- selon les progrès accomplis, qu'un rapport sur les recherches en cours soit soumis au Conseil exécutif et à l'Assemblée mondiale de la Santé dans 2 ou 3 ans.

**Source** : *Relevé épidémiologique hebdomadaire de l'OMS, vol 77, n° 5, 2002.*

***Our mission is to help the people of Canada maintain and improve their health.***

*Health Canada*

The Canada Communicable Disease Report (CCDR) presents current information on infectious and other diseases for surveillance purposes and is available through subscription. Many of the articles contain preliminary information and further confirmation may be obtained from the sources quoted. Health Canada does not assume responsibility for accuracy or authenticity. Contributions are welcome (in the official language of your choice) from anyone working in the health field and will not preclude publication elsewhere.

Eleanor Paulson, Editor-in-Chief, (613) 957-1788
Rachel Geitzler, Editor, (613) 952-3299
Nicole Beaudoin, Assistant Editor, (613) 957-0841
Francine Boucher, Desktop Publishing

Submissions to the CCDR should be sent to the:
Editor
Population and Public Health Branch
Scientific Publication and Multimedia Services
Tunney's Pasture, A.L. 0602C2
Ottawa, Ontario K1A 0L2

To subscribe to this publication, please contact:
Canadian Medical Association
Member Service Centre
1867 Alta Vista Drive, Ottawa, ON Canada K1G 3Y6
Tel. No.: (613) 731-8610 Ext. 2307 **or** (888) 855-2555
FAX: (613) 236-8864

Annual subscription: $96 (plus applicable taxes) in Canada; $126 (U.S.) outside Canada.

This publication can also be accessed electronically via Internet using a Web browser at <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>.

(On-line) ISSN 1481-8531

Publications Mail Agreement No. 40064383

© Minister of Health 2002

***Notre mission est d'aider les Canadiens et les Canadiennes à maintenir et à améliorer leur état de santé.***

*Santé Canada*

Pour recevoir le Relevé des maladies transmissibles au Canada (RMTC), qui présente des données pertinentes sur les maladies infectieuses et les autres maladies dans le but de faciliter leur surveillance, il suffit de s'y abonner. Un grand nombre des articles qui y sont publiés ne contiennent que des données sommaires, mais des renseignements complémentaires peuvent être obtenus auprès des sources mentionnées. Santé Canada ne peut être tenu responsable de l'exactitude, ni de l'authenticité des articles. Toute personne travaillant dans le domaine de la santé est invitée à collaborer (dans la langue officielle de son choix); la publication d'un article dans le RMTC n'en empêche pas la publication ailleurs.

Eleanor Paulson, Rédactrice en chef, (613) 957-1788
Rachel Geitzler, Rédactrice, (613) 952-3299
Nicole Beaudoin, Rédactrice adjointe, (613) 957-0841
Francine Boucher, Éditique

Pour soumettre un article, veuillez vous adresser à :
Rédactrice
Direction générale de la santé de la population et de la santé publique, Services de publications scientifiques et multimédias, pré Tunney, I.A. 0602C2
Ottawa (Ontario) K1A 0L2

Pour vous abonner à cette publication, veuillez contacter :
Association médicale canadienne
Centre des services aux membres
1867 promenade Alta Vista, Ottawa (Ontario), Canada K1G 3Y6
N° de tél. : (613) 731-8610 Poste 2307 **ou** (888) 855-2555
FAX : (613) 236-8864

Abonnement annuel : 96 $ (et frais connexes) au Canada; 126 $ US à l'étranger.

On peut aussi avoir accès électroniquement à cette publication par Internet en utilisant un explorateur Web, à <http://www.hc-sc.gc.ca/pphb-dgspsp/publicat/ccdr-rmtc>.

(En direct) ISSN 1481-8531

Poste-publications n° de la convention 40064383

© Ministre de la Santé 2002